

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/066070 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 48/00, 31/711, 9/06, 47/06, 47/10, A61P 17/00, 17/04 (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森下 竜一 (MORISHITA, Ryuichi) [JP/JP]; 〒560-0082 大阪府 豊中市 新千里東町一丁目 4 番 2 号 アンジェス エムジー株式会社内 Osaka (JP). 青木 元邦 (AOKI, Motokuni) [JP/JP]; 〒560-0082 大阪府 豊中市 新千里東町一丁目 4 番 2 号 アンジェス エムジー株式会社内 Osaka (JP). 荻原 俊男 (OGIHARA, Toshio) [JP/JP]; 〒560-0082 大阪府 豊中市 新千里東町一丁目 4 番 2 号 アンジェス エムジー株式会社内 Osaka (JP). 金田 安史 (KANEDA, Yasufumi) [JP/JP]; 〒560-0082 大阪府 豊中市 新千里東町一丁目 4 番 2 号 アンジェス エムジー株式会社内 Osaka (JP). 中邨 弘重 (NAKAMURA, Hiroshige) [JP/JP]; 〒560-0082 大阪府 豊中市 新千里東町一丁目 4 番 2 号 アンジェス エムジー株式会社内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/00990
- (22) 国際出願日: 2002 年 2 月 6 日 (06.02.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2001-44350 2001 年 2 月 20 日 (20.02.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アンジェス エムジー株式会社 (ANGES MG, INC.) [JP/JP]; 〒560-0082 大阪府 豊中市 新千里東町一丁目 4 番 2 号 Osaka (JP). (74) 代理人: 山本 秀策 (YAMAMOTO, Shusaku); 〒540-6015 大阪府 大阪市 中央区城見一丁目 2 番 27 号 クリスタルタワー 15 階 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING DECOY AND METHOD OF USING THE SAME

(54) 発明の名称: デコイを含む薬学的組成物およびその使用方法

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions for treating skin diseases which contain at least one decoy and a pharmaceutically acceptable carrier. The at least one decoy as described above may be selected from the group consisting of a decoy of NF- κ B, a decoy of STAT-1, a decoy of GATA-3, a decoy of STAT-6, a decoy of AP-1 and a decoy of Ets. The at least one decoy as described above may be an oligonucleotide to which one or more decoys selected from the group consisting of a decoy of NF- κ B, a decoy of STAT-1, a decoy of GATA-3, a decoy of STAT-6, a decoy of AP-1 and a decoy of Ets are bonded. The above-described skin diseases may be atopic dermatitis, psoriasis vulgaris, contact dermatitis, keloid, bedsore, ulcerative colitis or Crohn's disease.

(57) 要約:

皮膚疾患を治療するための薬学的組成物であって、少なくとも1つのデコイ、および薬学的に受容可能なキャリアを含む。上記少なくとも1つのデコイは、NF- κ Bのデコイ、STAT-1のデコイ、GATA-3のデコイ、STAT-6のデコイ、AP-1のデコイ、およびEtsのデコイからなる群から選択され得る。上記少なくとも1つのデコイは、NF- κ Bのデコイ、STAT-1のデコイ、GATA-3のデコイ、STAT-6のデコイ、AP-1のデコイ、およびEtsのデコイからなる群から選択されるデコイが1つ以上結合したオリゴヌクレオチドであり得る。上記皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、接触性皮膚炎、ケロイド、褥創、潰瘍性大腸炎、またはクローン病であり得る。



WO 02/066070 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

デコイを含む薬学的組成物およびその使用方法

技術分野

- 5 本発明は、染色体上に存在する、転写調節因子が結合する部位と特異的に結合する化合物（例えば、核酸およびその類似体）を含む組成物およびその使用方法に関する。より詳細には、本発明は、デコイ化合物を含む組成物およびその使用方法に関する

10 背景技術

- 喘息、癌、心臓病、動脈瘤、自己免疫疾患およびウイルス感染症などの種々の疾患は、それぞれ異なる症状を示すにもかかわらず、その大部分は、1種類または数種類のタンパク質が、異常発現（過剰発現または過少発現）したことに起因することが示唆されている。一般に、これらタンパク質の発現は、種々の転写活性因子および転写抑制遺伝子などの転写調節因子によって制御されている。

- 15 NF- κ Bは、p65とp50のヘテロダイマーからなる転写調節因子である。NF- κ Bは、通常、その阻害因子I κ Bが結合した形で細胞質内に存在し、その核内移行が阻止されている。ところが、何らかの原因で、サイトカイン、虚血、再灌流などの刺激が加わると、I κ Bがリン酸化を受けて分解され、それによってNF- κ Bが活性化されて核内に移行する。核内に移行したNF- κ Bは、染色体上のNF- κ B結合部位に結合し、その下流にある遺伝子の転写を促進する。NF- κ B結合部位の下流にある遺伝子として、例えば、IL-1、IL-6、IL-8、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）などの炎症性サイトカイン類、VCAM-1、ICAM-1などの接着因子が知られている。

- 25 NF- κ Bは、腫瘍悪性度の進行の開始に関与し得る（Ray et al., *Oncogene* 1999 Nov 22; 18(49):6938-47）；NF- κ Bは、低酸素症ストレスに対する腫瘍細胞の応答に関与する（Royds et al., *Mol Pathol* 1998 Apr; 51(2):55-6

1) ; NF- κ B デコイは、慢性関節リウマチ患者由来の滑膜細胞におけるサイトカインおよび接着分子の発現を阻害する (Tomita Tら、Rheumatology (Oxford) 2000 Jul; 39 (7) : 749-57) ; NF- κ Bを含む複数の転写因子間の協力作用の抑制は、種々の癌の悪性表現型を変える (Denhardt DT、Crit Rev Oncog 1996; 7 (3-4) : 261-91) ; 緑茶ポリフェノールによるNF- κ B活性のダウンレギュレーションは、一酸化窒素合成酵素の誘導をブロックし、A431ヒト類表皮癌細胞を抑制する (Lin JKら、Biochem Pharmacol 1999 Sep 15; 58 (6) : 911-5) ; アルツハイマー病患者の脳で見られるアミロイド β ペプチドは、神経芽腫細胞において、75 kD神経栄養因子レセプター (p75NTR) に結合することにより、NF- κ Bを時間依存性様式および用量依存性様式で活性化する (Kuper Pら、J Neurosci Res 1998 Dec 15; 54 (6) : 798-804) ; NF- κ Bで活性化されるTNF α は、糸球体腎炎の発症に重要な役割を演じる (Ardailiouら、Bull Acad Natl Med 1995 Jan; 179 (1) 103-15) 。

NF κ Bデコイは、TNF α で誘導されるマウス腎炎においてサイトカインおよび接着分子の発現をインビゴで阻害する (Tomita Nら、Gene Ther 2000 Aug; 7 (15) 1326-32) ; など。

NF- κ Bは、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) のメンバーであるMMP1およびMMP9を転写レベルで抑制することが示唆された (Amplification of IL-1beta-induced matrix metalloproteinase-9 expression by superoxide in rat glomerular mesangial cells is mediated by increased activities of NF-kappaB and activating protein-1 and involves activation of the mitogen-activated protein kinase pathways. Eberhardt W, Huwiler A, Be

ck KF, Walpen S, Pfeilschifter J. J Immunol 2000 Nov 15, 165 (10), 5788-97; Nuclear factor kappaB activity is essential for matrix metalloproteinase-1 and -3 upregulation in rabbit dermal fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun. Bond M, Baker AH, Newby AC. 1999 Oct 22, 264 (2), 561-7; Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC. F EBS Lett 1998 Sep 11, 435 (1), 29-34; および Lipopolysaccharide activates matrix metalloproteinase-2 in endothelial cells through an NF-kappaB-dependent pathway. Kim H, Koh G. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Mar 16, 269 (2), 401-5)。

アトピー性皮膚炎の病態あるいはアトピー性皮膚炎モデル動物において、NF- κ Bの活性上昇がリンパ球の浸潤あるいは活性化を伴う種々のサイトカインの発現上昇を誘導し、病態の発症、進展に重要な役割を果たしていることが知られている (Role of B7-CD28/CTLA-4 costimulation and NF-kappa B in allergen-induced T cell chemotaxis by IL-16 and RANTES. Hidi R, Riches V, Al-Ali M, Cruikshank WW, Center DM, Holgate ST, Djukanovic R. J Immunol 2000 Jan 1, 164 (1),

412-8; Checkpoints for regulation of development and IFN- γ production by Th1 cells in TCR-transgenic models. Anne O'Garra. Immunology 1999 65, 41-44;
5 Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. Christian Vestergaard. J Clin Invest 1999 104, 1097-1105; Involvement of nuclear factor-kappa B activation in IgE synthesis in human B cells. Yanagihara Y, Basaki Y, Ikizawa K, Kajiwara K, Koshio T, Akiyama K. J Allergy Clin Immunol 1996 Dec, 98 (6 Pt 2) : S224-9)。

15 また、尋常性乾癬、接触性皮膚炎などにおいても、NF- κ Bの活性化が重要なメカニズムの一つであることが示唆されている (Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB Arthritis Rheum 2000 Jun, 43 (6), 1244-56; Activation of nuclear factor-kappa B and gene expression in human
20 endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt. Goebeler M, Roth J, Bocker EB, Sorg C, Schulze-Osthoff K. J Immunol 1995 Sep 1; 155 (5) : 2459-67)。

GATA-3は、アレルギー性疾患の発症および進展において重要な役割を果たしている転写因子である (Upregulation of the transcription factor GATA-3 in upper airway mucosa after in vivo and in vitro allergen challenge. Nakamura Y, Christodoulou P, Cameron L, Wright E, Lavigne F, Toda M, Muro S, Ray A, Eidelman DH, Minshall E, Hamid Q. J Allergy Clin Immunol 2000 Jun 105 (6Pt1), 1146-52; Inhibition of allergic inflammation in a murine model of asthma by expression of a dominant-negative mutant of GATA-3, Zhang DH, Yang L, Cohn L, Parkyn L, Homer R, Ray P, Ray A, Immunity 1999 Oct 11 (4), 473-82)。

STAT-6は、IL-4の発現調節機構とIL-4によるヘルパーT細胞の反応を制御する転写因子である (Wang LH, Yang XY, Kirken RA, Resau JH, Farrar WL. Targeted disruption of stat6 DNA binding activity by an oligonucleotide decoy blocks IL-4-driven T(H)2 cell response. Blood 2000 Feb 15, 95 (4), 1249-57)。

AP-1は、アレルギー性疾患の発症および進展において重要な役割を果たしている転写因子である (Transcriptional control of the IL-5 gene by human helper T cells: IL-5 synthesis is regulated independently from IL-2 or IL-4 synthesis. Mori A, Kaminuma O, Mikami T, Inoue S, Okumura Y, Akiyama K, Okudaira H. J

Allergy Clin Immunol 1999 May 103 (5 Pt 2), S429-36; The glucocorticoid receptor gene as a candidate for gene therapy in asthma, Mathieu M, Gougat C, Jaffuel D, Danielsen M, Godard P, Bousquet J, Demoly P, Gene Ther 1999 Feb, 6 (2), 245-52)。

Stat-1およびEtsもまた、アレルギー性疾患の発症および進展において重要な役割を果たしていると考えられる転写因子である。

このように、NF- κ Bを含む転写因子は、その転写制御下にある、多くの遺伝子の発現を介して、種々の疾患に関与することが示唆されているが、このような疾患を有効に処置する方法は提供されていない。

発明の開示

本発明は、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、接触性皮膚炎、ケロイド、褥創（じょくそう）、潰瘍性大腸炎、クローン病などを含む皮膚疾患を処置するために適したデコイ化合物を含む組成物およびその使用法を提供する。

本発明は、デコイ化合物を主成分として含有し、皮膚疾患を処置（治療および予防）するための組成物および該疾患の処置方法を提供する。本発明者らは、皮膚疾患を処置するために、デコイ化合物を投与することが有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、皮膚疾患を治療および予防するための薬学的組成物に関し、この組成物は、少なくとも1つのデコイ、および薬学的に受容可能なキャリアを含む。

好ましくは、上記少なくとも1つのデコイは、NF- κ Bのデコイ、STAT-1のデコイ、GATA-3のデコイ、STAT-6のデコイ、AP-1のデコイ、およびEtsのデコイからなる群から選択される。

あるいは、上記少なくとも1つのデコイは、NF- κ Bのデコイ、STAT-1のデコイ、GATA-3のデコイ、STAT-6のデコイ、AP-1のデコイ、およびEtsのデコイからなる群から選択されるデコイが1つ以上結合したオリ

ゴヌクレオチドである。

上記皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、接触性皮膚炎、ケロイド、褥創、潰瘍性大腸炎、またはクローン病であり得る。

好ましくは、上記薬学的に受容可能なキャリアはワセリンを含む。

- 5 好ましくは、上記薬学的に受容可能なキャリアは、ワセリン、5 %ステアリルアルコールを含むワセリン、または流動パラフィンを含むワセリンである。

図面の簡単な説明

- 10 図 1 は、本発明の組成物を投与したマウスの背上半分の皮膚標本の蛍光顕微鏡写真（× 4 0 0）である。

図 2 A は、本発明の効果を示す臨床皮膚症状スコア（プロトコール 1）の結果を経時的に示す図である。

図 2 B は、H E 染色した、対照群のマウスの背上半分の皮膚標本の写真である。

図 2 C は、H E 染色した、試験群のマウスの背上半分の皮膚標本の写真である。

- 15 図 2 D は、対照群のマウスを背面から撮影した写真である。

図 2 E は、試験群のマウスを背面から撮影した写真である。

図 2 F は、対照群および試験群における、皮膚単位面積あたりの肥満細胞数の測定結果を示す図である。

- 20 図 3 A は、本発明の効果を示す臨床皮膚症状スコア（プロトコール 2）の結果を経時的に示す図である。

図 3 B は、H E 染色した、対照群のマウスの背上半分の皮膚標本の写真である。

図 3 C は、H E 染色した、試験群のマウスの背上半分の皮膚標本の写真である。

図 3 D は、対照群のマウスを背面から撮影した写真である。

図 3 E は、対照群のマウスを正面から撮影した写真である。

- 25 図 3 F は、試験群のマウスを背面から撮影した写真である。

図 3 G は、試験群のマウスを正面から撮影した写真である。

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられる用語「デコイ」または「デコイ化合物」は、NF- κ Bが結合する染色体上の部位、あるいはNF- κ Bに制御される遺伝子の他の転写調節因子が結合する染色体上の部位（以下標的結合部位という）に結合し、NF- κ Bまたはその他の転写因子と、これらの標的結合部位への結合について拮抗する化合物をいう。代表的には、デコイまたはデコイ化合物は、核酸およびその類似体である。

デコイが核内に存在する場合、転写調節因子の標的結合部位への結合について、デコイが転写調節因子と競合し、その結果、転写調節因子の標的結合部位への結合によってもたらされる生物学的機能が阻害される。デコイは、標的結合配列に結合し得る核酸配列を少なくとも1つ含む。標的結合配列への結合活性を有する限り、デコイは、本発明の薬学的組成物の調製に用いることができる。

好ましいデコイの例として、5'-CCT-TGA-AGG-GAT-TTC-
-CCT-CC-3'（配列番号1）（NF- κ Bデコイ）、5'-GAT-CTA-
-GGG-ATT-TCC-GGG-AAA-TGA-AGC-T-3'（配列番号2）（STAT-1のデコイ）、5'-AGC-TTG-AGA-TAG-
-AGC-T-3'（配列番号3）（GATA-3のデコイ）、5'-GAT-CAA-GAC-CTT-TTC-CCA-AGA-AAT-CTA-T-
-3'（配列番号4）（STAT-6のデコイ）、5'-AGC-TTG-TGA-GTC-AGA-AGC-T-3'（配列番号5）（AP-1のデコイ）、および5'-AAT-TCA-CCG-GAA-GTA-TTC-GA-3'（配列番号6）（Etsのデコイ）、またはこれらの相補体を含むオリゴヌクレオチド、これらの変異体、またはこれらを分子内に含む化合物が挙げられる。オリゴヌクレオチドは、DNAでもRNAでもよく、またはそのオリゴヌクレオチド内に核酸修飾体および／または擬核酸を含むものであってもよい。また、これらのオリゴヌクレオチド、その変異体、またはこれらを分子内に含む化合物は、1本鎖でも2本鎖であってもよく、線状であっても環状であってもよい。変異体とは上記配列の一部が、変異、置換、挿入、欠失しているもので、NF- κ BまたはN

F-κBに制御される遺伝子のその他の転写調節因子が結合する核酸結合部位と特異的に拮抗する能力を有する核酸を意味する。

さらに好ましいデコイとしては、上記核酸配列を1つまたは複数含む2本鎖オリゴヌクレオチドまたはその変異体が挙げられる。上記核酸配列を1つまたは複数含む核酸は、含まれる核酸配列の数を示すために、含まれる核酸配列が2つの場合キメラ（ダブル）デコイと称され、そして3つの場合トリプルデコイなどと称され得る。

本発明で用いられるオリゴヌクレオチドには、リン酸ジエステル結合部の酸素原子をイオウ原子で置換したチオリン酸ジエステル結合をもつオリゴヌクレオチド（S-オリゴ）、またはリン酸ジエステル結合を電荷をもたないメチルホスフェート基で置換したオリゴヌクレオチド等、生体内でオリゴヌクレオチドが分解を受けにくくするために改変したオリゴヌクレオチド等が含まれる。

本発明で用いられるデコイの製造方法としては、当該分野で公知の化学合成法または生化学的合成法を用いることができる。例えば、デコイ化合物として核酸を用いる場合、遺伝子工学で一般的に用いられる核酸合成法を用いることができ、例えば、DNA合成装置を用いて目的のデコイ核酸を直接合成してもよいし、またはこれらの核酸、それを含む核酸またはその一部を合成した後、PCR法またはクローニングベクター等を用いて増幅してもよい。さらに、これらの方法により得られた核酸を、制限酵素等を用いて切断し、DNAリガーゼ等を用いて結合等を行い、目的とする核酸を製造してもよい。また、さらに細胞内でより安定なデコイ核酸を得るために、核酸の塩基、糖、リン酸部分に、例えば、アルキル化、アシル化等の化学修飾を施してもよい。

本発明は、上記のデコイ化合物を単独で、または安定化化合物、希釈剤、担体、または別の成分または薬剤のような他の薬剤と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。本発明の薬学的組成物は、デコイが患部の細胞内または目的とする組織の細胞内に取り込まれるような形態で用いられる。

本発明の薬学的組成物は、任意の無菌生体適合性の薬学的キャリア（生理食塩水、緩衝化生理食塩水、デキストロース、および水を含むが、それらに限定されない）中で投与され得る。上記のデコイ化合物は、適切な賦形剤、アジュバント、

および／または薬学的に受容可能なキャリアと混合される薬学的組成物中において、単独で、あるいは他の薬剤と組み合わせて患者に投与され得る。本発明の実施態様において、薬学的に受容可能なキャリアは薬学的に不活性である。

本発明の薬学的組成物の投与は、経口または非経口により達成される。非経口
5 送達の方法としては、局所、皮膚塗布、動脈内（例えば、腫瘍、動脈瘤に直接）、筋肉内、皮下、髄内、クモ膜下腔内、脳室内、静脈内、腹腔内、または鼻孔内の投与が挙げられる。

本発明の薬学的組成物は、薬学的に使用できる製剤を調製するために、デコイ化合物に加えて、賦形剤、またはデコイ化合物のプロセッシングを促進する他の化合物を包含する適切な薬学的に受容可能なキャリアを含み得る。処方および投与
10 のための技術のさらなる詳細は、例えば、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES」(Maack Publishing Co.、Easton、PA)の最終版に記載されている。

以下、本発明の薬学的組成物を、投与形態別に、用いる薬学的に受容可能なキャリアを詳細に例示して説明する。なお、以下に示す本発明の組成物は、本発明
15 の例示であって本発明を制限するものではない。

経口投与のための薬学的組成物は、投与に適した投与形態として当該分野で周知の薬学的に受容可能なキャリアを用いて処方され得る。このようなキャリアは、薬学的組成物が患者による摂取に適した錠剤、丸剤、糖衣剤、カプセル、液体、
20 ゲル、軟膏、シロップ、スラリー、懸濁物などに処方されることを可能とする。

経口使用のための薬学的組成物は、デコイ化合物をキャリアとしての固体賦形剤と組合せ、所望により得られた混合物を粉砕し、所望であれば、錠剤または糖衣剤のコアを得るために、適切なさらなる化合物を添加した後、顆粒の混合物を
25 プロセッシングすることを介して得られ得る。適切な賦形剤は炭水化物またはタンパク質充填剤であり、以下を含むが、それらに限定されない：ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖；トウモロコシ、コムギ、イネ、ジャガイモ、または他の植物由来のデンプン；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース；ならびにアラビアゴムおよびトラガカントゴムを含むゴ

ム；ならびにゼラチンおよびコラーゲンのようなタンパク質。所望ならば、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）のような崩壊剤または可溶化剤が添加され得る。

糖衣剤コアは、濃縮糖溶液のような適切なコーティングとともに提供される。

5 これはまた、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラツカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液をも含有し得る。製品同定のため、または活性化化合物の量（すなわち用量）を特徴付けるために、染料または色素が錠剤または糖衣剤に添加され得る。

10 経口で使用され得る薬学的製剤は、例えば、ゼラチンカプセル、ゼラチンおよびコーティング（例えば、グリセロールまたはソルビトール）よりなるソフト封着カプセルを包含し得る。ゼラチンカプセルは、ラクトースまたは澱粉のような充填剤またはバインダー、タルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、および所望により安定化剤と混合した活性な成分を含有し得る。ソフトカプセルでは、デコイ化合物は、安定化剤とともにまたはともなわずに、脂肪油、流動パラフィンまたは液状ポリエチレングリコールのような適切な液体に溶解または懸濁され得る。

非経口投与用の薬学的製剤はデコイ化合物の水溶液を含む。注射のために、本発明の薬学的組成物は水溶液、好ましくはハンクスの溶液、リンゲル溶液、または緩衝化生理食塩水のような生理学的に適合する緩衝液中に処方され得る。水性注射懸濁物は、懸濁物の粘度を増加させる物質（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、またはデキストラン）を含有し得る。さらに、活性化化合物の懸濁物は、適切な油状注射懸濁物として調製され得る。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ゴマ油のような脂肪酸、あるいはオレイン酸エチルまたはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。所望により、懸濁物は、高濃度溶液の製剤を可能にする安定化剤または化合物の溶解度を増加させる適切な薬剤または試薬を含有し得る。

局所または鼻孔投与のために、浸透されるべき特定のバリアに対して適切な浸透剤が製剤中で使用される。このような浸透剤は一般に当該分野で公知である。

本発明の薬学的組成物は、当該分野で公知の様式と同様の様式（例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣剤作製、水簸、乳化、カプセル化、包括、または凍結乾燥の手段によって）で製造され得る。

好ましくは、患部の細胞または目的とする組織の細胞内に局所投与する場合、
5 本発明の薬学的組成物は、キャリアとして合成または天然の親水性ポリマーを含み有る。

このような親水性ポリマーの例として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールが挙げられる。本発明のデコイ化合物を、適切な溶媒中のこのような親水性ポリマーと混合し、溶媒を、風乾などの方法により除去して、所望
10 の形態、例えば、シート状に成型した後、標的部位に付与し得る。このような親水性ポリマーを含む製剤は、水分含量が少ないので、保存性に優れ、使用の際には、水分を吸収してゲル状になるので、デコイ化合物の貯留性に優れる。このようなシートは上記の組成以外にも類似物として、セルロース、デンプン及びその誘導体あるいは合成高分子化合物などに多価アルコールを混合し硬度を調整して
15 形成した親水性シートも利用できる。

このようなシートは、例えば、腹腔鏡技術を用いて、腹腔鏡下で標的部位に付与され得る。現在、腹腔鏡手術は、非侵襲手法として目覚しく発展し、本発明の薬学的組成物と組み合わせることにより、非侵襲的であって、繰り返し治療が可能な疾患の処置法が提供され得る。

あるいは、デコイとして核酸またはその修飾体を用いる場合には、本発明の薬学的組成物は、一般に用いられている遺伝子導入法で用いられる形態、例えば、センダイウイルス等を用いた膜融合リポソーム製剤や、エンドサイトーシスを利用するリポソーム製剤等のリポソーム製剤、リポフェクトアミン（ライフテック
20 オリエンタル社製）等のカチオン性脂質を含有する製剤、またはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター等を用いるウイルス製剤を用いるのが有利であり、特に、膜融合リポソーム製剤が好適である。

リポソーム製剤は、そのリポソーム構造体が、大きな1枚膜リポソーム（LUV）、多重膜リポソーム（MLV）、小さな一枚膜リポソーム（SUV）のいずれであってもよい。その大きさも、LUVでは200から1000 nm、MLV

では400～3500 nm、SUVでは20～50 nm程度の粒子系をとり得るが、センダイウイルス等を用いる膜融合リポソーム製剤の場合は粒子系200～1000 nmのMLVを用いるのが好ましい。

リポソームの製造方法は、デコイが保持されるものであれば特に限定されるものではなく、慣用の方法、例えば、逆相蒸発法（Szoka、Fら、Biochim. Biophys. Acta、Vol. 601 559（1980））、エーテル注入法（Deamer、D. W. : Ann. N. Y. Acad. Sci.、Vol. 308 250（1978））、界面活性剤法（Brunner、Jら：Biochim. Biophys. Acta、Vol. 455 322（1976））等を用いて製造することができる。

リポソーム構造を形成するための脂質としては、リン脂質、コレステロール類や窒素脂質等が用いられるが、一般に、リン脂質が好適であり、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジリンイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジン酸、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、卵黄レシチン、大豆レシチン、リゾレシチン等の天然リン脂質、あるいはこれらを定法に従って水素添加したものその他、ジセチルホスフェート、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルセリン、エレオステアロイルホスファチジルコリン、エレオステアロイルホスファチジルエタノールアミン、エレオステアロイルホスファチジルセリン等の合成リン脂質を用いることができる。

これらのリン脂質を含む脂質類は単独で用いることができるが、2種以上を併用することも可能である。このとき、エタノールアミンやコリン等の陽性基をもつ原子団を分子内にもつものを用いることにより、電氣的に陰性のデコイ核酸の結合率を増加させることもできる。これらリポソーム形成時の主要リン脂質の他に一般にリポソーム形成用添加剤として知られるコレステロール類、ステアリルアミン、 α -トコフェロール等の添加剤を用いることもできる。

このようにして得られるリポソームには、患部の細胞または目的とする組織の細胞内への取り込みを促進するために、膜融合促進物質、例えば、センダイウイ

ルス、不活化センダイウイルス、センダイウイルスから精製された膜融合促進タンパク質、ポリエチレングルコール等を添加することができる。

5 リポソーム製剤の製造法の例を具体的に説明すると、例えば、前記したリポソーム形成物質を、コレステロールとともにテトラヒドロフラン、クロロホルム、エタノール等の有機溶媒に溶解し、これを適切な容器に入れて減圧下に溶媒を留去して容器内面にリポソーム形成物質の膜を形成する。これにデコイを含有する緩衝液を加えて攪拌し、得られたリポソームにさらに所望により前記の膜融合促進物質を添加した後、リポソームを単離する。こりようにして得られるデコイを含有するリポソームは適当な溶媒中に懸濁させるか、または一旦凍結乾燥したものを、適当な溶媒に再分散させて治療に用いることができる。膜融合促進物質は
10 リポソーム単離後、使用までの間に添加してもよい。

 本発明の薬学的組成物は、デコイ化合物が意図される目的を達成するのに有効な量で含有される組成物を含む。「治療的有效量」または「薬理学的有効量」は当業者に十分に認識される用語であり、意図される薬理学的結果を生じるために
15 有効な薬剤の量をいう。従って、治療的有效量は、処置されるべき疾患の徴候を軽減するのに十分な量である。所定の適用のための有効量（例えば、治療的有效量）を確認する1つの有用なアッセイは、標的疾患の回復の程度を測定することである。実際に投与される量は、処置が適用されるべき個体に依存し、好ましくは、所望の効果が顕著な副作用をともしることなく達成されるように最適化された量である。治療的有效量の決定は十分に当業者の能力内にある。
20

 いずれの化合物についても、治療的有效量は、最初に、細胞培養アッセイまたは任意の適切な動物モデルのいずれかにおいて、見積もられ得る。動物モデルはまた、所望の濃度範囲および投与経路を達成するために用いられる。次いで、このような情報を用いて、ヒトにおける投与に有用な用量および経路を決定する
25 ことができる。

 治療的有效量とは、疾患の徴候または状態を軽減するデコイ化合物の量をいう。このような化合物の治療効果および毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順（例えば、ED₅₀、集団の50%において治療的に有効な用量；およびLD₅₀、集団の50%に対して致死性である用量）によって決定さ

れ得る。治療効果と毒性効果との間の用量比は治療係数であり、それは比率ED 50 / LD 50 として表され得る。大きな治療係数を呈する薬学的組成物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物実験から得られたデータが、ヒトでの使用のための量の範囲を公式化するのに使用される。このような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんどまたは全くともなわないED 50 を含む循環濃度の範囲内にある。この用量は、使用される投与形態、患者の感受性、および投与経路に依存してこの範囲内で変化する。一例として、デコイ化合物の投与量は、年齢その他の患者の条件、疾患の種類、使用するデコイの種類等により適宜選択されるが、例えば、血液内投与、筋肉内投与、関節内投与、皮膚塗布では、一般に、1 10 回あたり、1 μ g ~ 100 mg を1日1回から数回投与することができる。

正確な用量は、治療されるべき患者を考慮して、個々の臨床医によって選択される。用量および投与は、十分なレベルの活性部分を提供するか、または所望の効果を維持するように調整される。考慮され得るさらなる因子としては、疾患状態の重症度（例えば、腫瘍のサイズおよび位置；患者の年齢、体重、および性別；投与の食餌制限時間、および頻度、薬物組合せ、反応感受性、および治療に対する耐性／応答）が挙げられる。特定の製剤の半減期およびクリアランス速度に応じて、持続作用性薬学的組成物は、3 ~ 4 日毎に、毎週、または2週間に1 15 回、投与され得る。特定の用量および送達の方法に関するガイダンスは当該分野で公知の文献に提供されている。

この様にして得られたデコイを主成分として含有する医薬品は、疾患の種類、使用するデコイの種類等により各種の方法で投与することができ、例えば、虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患および癌の転移・浸潤、悪疫質においては血管内投与、疾患部位に塗布、疾患部位内に投与または疾患部位に血管内投与等することができる。

さらに具体的な例としては、例えば、臓器梗塞等でPTCAを行う場合には、同時またはその前後に患部血管に投与することができ、また臓器移植等では移植する臓器を予め本願で用いられる製剤で処置して用いてもよい。また、例えば、慢性関節リウマチ等では、直接関節内に注入して用いることもできる。

皮膚疾患に対して、本発明の組成物は、好ましくは、軟膏の形態で皮膚の患部

に局所投与され得る。この軟膏は、皮膚に容易に塗布できる適当な稠度の全質均等な半固形の外用剤であり、通常、キャリアとして、脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、蠟、硬膏剤、樹脂、プラスチック、グルコール類、高級アルコール、グリセリン、水もしくは乳化剤、懸濁化剤を含み、これらを基剤としてデコイ化合物が均等に混和されたものである。基剤に依存して、油脂性軟膏、乳剤性軟膏、水溶性軟膏の形態であり得る。油脂性軟膏は、動植物性油脂および蠟、またはワセリン、流動パラフィンなどを基剤とし、乳剤性軟膏は、油脂性物質と水とを乳化剤で乳化するもので、水中油型（O/W）または油中水型（W/O）のいずれかであり得る。水中油型（O/W）は、親水軟膏であり得、油中水型（W/O）は、はじめから水相を欠き、親水ワセリン、精製ラノリンを含み得るか、または水相を含む吸水軟膏、加水ラノリンを含み得る。水溶性軟膏は、完全に水に溶けるマクロゴール基剤を主成分として含み得る。

以下実施例を用いて本発明を説明するが、これらの実施例は、本発明の例示であって、限定を意図するものではない。

実施例

以下の手順により、本発明の組成物の効果を確認した。

1. まず、NF- κ B デコイ軟膏（その組成は以下の2に示す）を用いることによって、NF- κ B デコイが、表皮間質と真皮内細胞に確かに導入されることを、FITC 標識NF- κ B デコイ軟膏をマウスに付与することによって確認した。

図1は蛍光色素FITCで標識したNF- κ B デコイ軟膏を、背上半分の皮膚に塗布して4日後の、NC/Nga マウスの背上半分の皮膚標本の蛍光顕微鏡写真（ $\times 400$ ）である。図1に示されるように、表皮細胞の間質全体にわたって一様の蛍光発色、および真皮内のリンパ球および毛嚢構成細胞に緑色の蛍光発色が観察され、NF- κ B デコイが、表皮間質と真皮内細胞に確かに導入されていることが確認された。

2. 次に、NC/Nga マウス（アトピー自然発症モデルマウス）を、NF- κ B デコイ軟膏局所投与群（試験群）と、コントロールデコイ軟膏局所投与群

(対照群)の2群に分けて試験し、アトピー性皮膚炎に対する局所効果を比較検討した。なお、ここでは、試験マウスにおけるアトピー性皮膚炎の自然発症率を80%から100%に上げるために、ヒトダニのみを添加して飼育した上記系統マウスの4週齢雄を購入し、アトピー性皮膚炎誘導マウスとして用いた。

- 5 この試験を要約すれば、購入したNC/Ngaマウスを2群に分け、1つの群のマウスの各々に、以下に示す組成のNF- κ Bデコイ軟膏を、以下に示すプロトコール(プロトコール1および2)に従って、両耳と背上半分と頭にそれぞれ局所投与(皮膚に塗布)した(NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群)。他の群のマウスには、以下に示す組成のコントロールデコイ軟膏を、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群と同様に局所投与し(コントロールデコイ軟膏局所投与群)、各群のマウスにおけるアトピー性皮膚炎に対する局所効果を比較検討した。

NF- κ B デコイ軟膏の組成：

NF- κ Bデコイ 10mg、ステアリルアルコール 30mg、
ワセリン 0.6g。

- 15 コントロールデコイ軟膏の組成：

コントロールデコイ 10 mg、ステアリルアルコール 30mg、
ワセリン 0.6g

プロトコール1：

- 20 マウス一匹あたり約1mgのNF- κ Bデコイまたはコントロールデコイを、上記軟膏を塗布することによって投与する；生後4週～2週間に1度の割合で合計4回塗布し、生後12週で評価する。

プロトコール2：

- 25 マウス一匹あたり約2mgのNF- κ Bデコイまたはコントロールデコイを、上記軟膏を塗布することによって投与する；生後29週目に1回だけ塗布、生後30週で評価する。

アトピー性皮膚炎に対する投与された上記軟膏の局所効果は、臨床皮膚症状スコアを用いマクロ的に評価した。さらに、この局所効果を定法に従いHE染色を用いてミクロ的に評価した。

図2Aは、上記プロトコール1によるアトピー性皮膚炎に対する局所効果の評

価試験における、臨床皮膚症状スコアの結果を各群の平均値で示す。図示されるように、生後12週にはNF- κ Bデコイ軟膏局所投与群では、6匹の平均臨床症状スコアはコントロールデコイ軟膏局所投与群に比べ低い傾向にあり、NF- κ Bデコイ軟膏の長期投与の効果が確認された。

5 図2Bおよび図2Cは、それぞれ、コントロールデコイ軟膏局所投与群およびNF- κ Bデコイ軟膏局所投与群マウスの背上半分の皮膚標本（12週：HE染色）の写真である。図2Bおよび図2Cから明らかなように、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群マウスでは、コントロールデコイ軟膏局所投与群に比べ、表皮肥厚の改善、有棘層肥厚の改善、および顆粒層の減少が認められ、NF- κ Bデコイの皮膚内への浸潤によって、皮膚組織が病理学的に改善されていることが示された。

図2Dおよび図2Eは、それぞれ、コントロールデコイ軟膏局所投与群およびNF- κ Bデコイ軟膏局所投与群マウスを背面から撮影した写真である。図2Dおよび図2Eに見られるように、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群マウスでは、15 コントロールデコイ軟膏局所投与群に比べ、発赤を伴う湿疹が改善しており、さらに掻痒痕の減少も認められ、アトピー性皮膚炎の症状が、NF- κ Bデコイの皮膚内への浸潤によって改善されたことを示す。

図2Fは、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群およびコントロールデコイ軟膏局所投与群における、皮膚単位面積あたりの肥満細胞数の測定結果を平均値で示す。20 図2Fから明らかなように、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群のマウスにおいては、コントロールデコイ軟膏局所投与群に比べ、肥満細胞数が有意に少なかった。このように、NF- κ Bデコイが、アトピー性皮膚炎の病状に関連するサイトカインを産生する肥満細胞の集積を抑制したことが示された。

図3Aは、上記プロトコール2によるアトピー性皮膚炎に対する局所効果の評価試験における、臨床皮膚症状スコアの結果を各群の平均値で示す。図示されるように、生後30週にはNF- κ Bデコイ軟膏局所投与群では、6匹の平均臨床症状スコアはコントロールデコイ軟膏局所投与群に比べ低い傾向にあり、NF- κ Bデコイ軟膏の短期間での効果が確認された。

図3Bおよび図3Cは、それぞれ、上記プロコール2におけるコントロールデ

コイ軟膏局所投与群およびNF- κ Bデコイ軟膏局所投与群マウスの背上半分の皮膚標本（12週：HE染色）の写真である。図3Bおよび図3Cから明らかなように、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群のマウスにおいては、コントロールデコイ軟膏局所投与群に比べ、表皮肥厚の改善、有棘層肥厚の改善、および顆粒層の減少が認められ、NF- κ Bデコイの皮膚内への浸潤によって、皮膚組織が病理学的に改善されていることが示された。

図3Dは、コントロールデコイ軟膏局所投与群マウスを背面から、そして図3Eは、正面から撮影した写真である。図3Dおよび図3Eに見られるように、この群の各マウスには、アトピー性皮膚炎に特有の症状である発赤を伴う湿疹および掻痒痕が見られる。

図3Fは、NF- κ Bデコイ軟膏局所投与群マウスを背面から、そして図3Gは、正面から撮影した写真である。図3Fおよび図3Gに見られるように、この群の各マウスでは、発赤を伴う湿疹が改善しており、さらに掻痒痕の減少も認められ、アトピー性皮膚炎の症状が、NF- κ Bデコイの皮膚内への浸潤によって改善されたことを示す。

産業上の利用可能性

アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、接触性皮膚炎、ケロイド、褥創（じよくそう）、潰瘍性大腸炎、クローン病などを含む皮膚疾患を処置するために適したデコイ化合物を含む組成物およびその使用法が提供される。デコイ化合物を主成分として含有し、皮膚疾患を処置（治療および予防）するための組成物および該疾患の処置方法が提供される。

請求の範囲

1. 皮膚疾患を治療するための薬学的組成物であって、少なくとも1つのデコイ、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、組成物。

5 2. 前記少なくとも1つのデコイが、NF- κ Bのデコイ、STAT-1のデコイ、GATA-3のデコイ、STAT-6のデコイ、AP-1のデコイ、およびEtsのデコイからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。

3. 前記少なくとも1つのデコイが、NF- κ Bのデコイ、STAT-1のデコイ、GATA-3のデコイ、STAT-6のデコイ、AP-1のデコイ、およびEtsのデコイからなる群から選択されるデコイが1つ以上結合したオリゴヌクレオチドである、請求項1に記載の組成物。

10

4. 前記皮膚疾患が、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、接触性皮膚炎、ケロイド、褥創、潰瘍性大腸炎、またはクローン病である、請求項1に記載の組成物。

5. 前記薬学的に受容可能なキャリアがワセリンを含む、請求項1に記載の組成物。

15

6. 前記薬学的に受容可能なキャリアが、ワセリン、5%ステアリルアルコールを含むワセリン、または流動パラフィンを含むワセリンである、請求項1に記載の組成物。

図 1



臨床皮膚症状スコア

図 2A

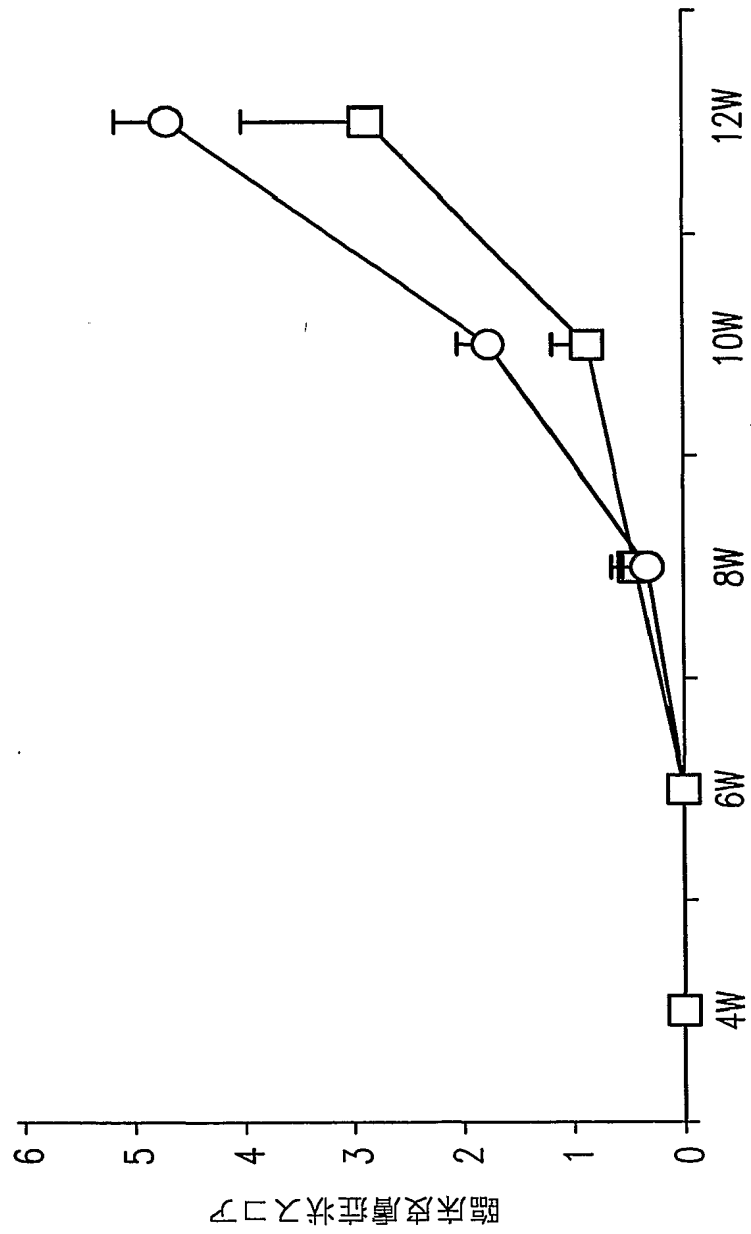


図 2B

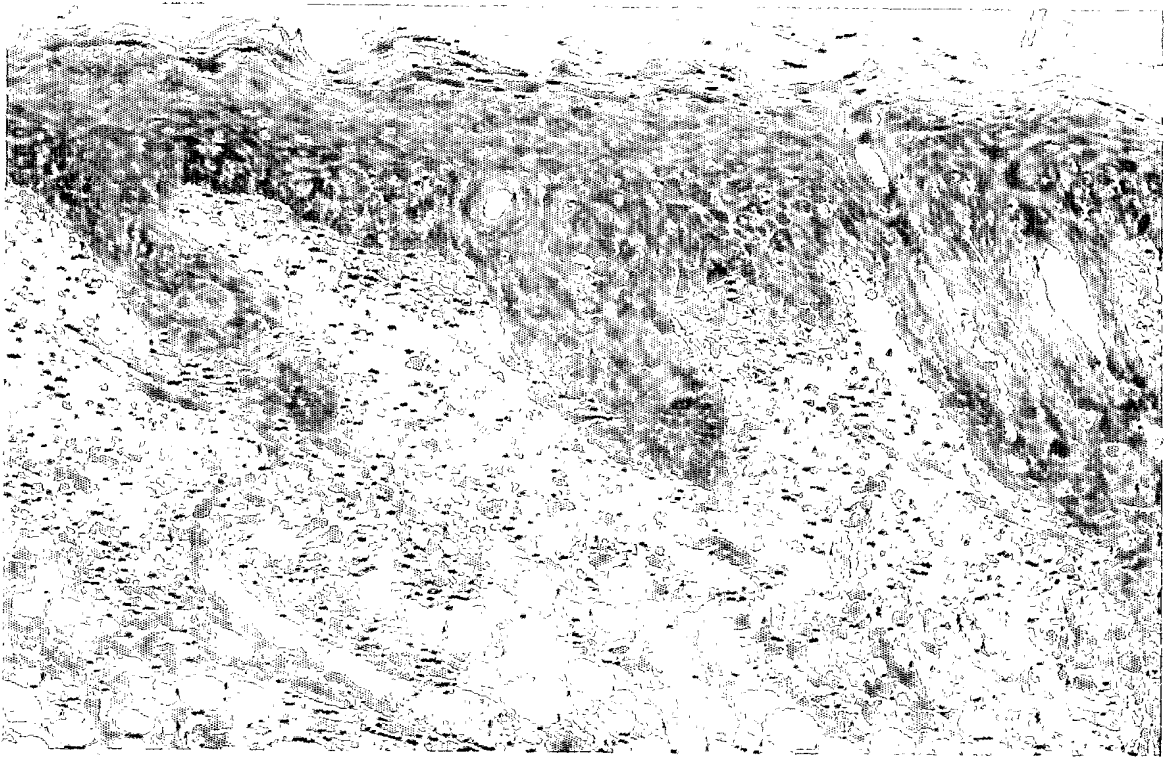


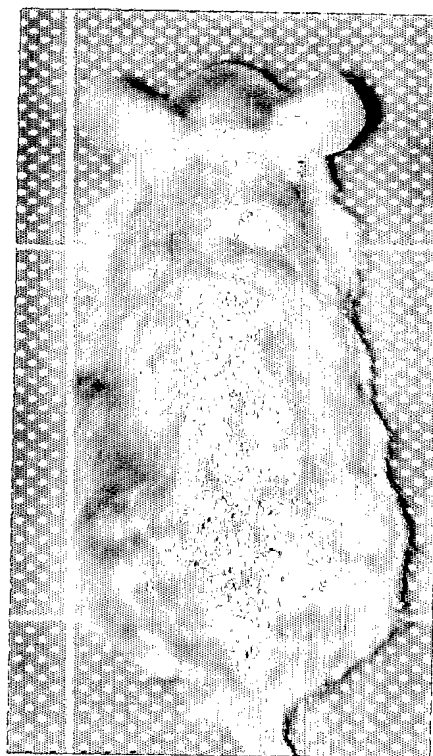
図 2C

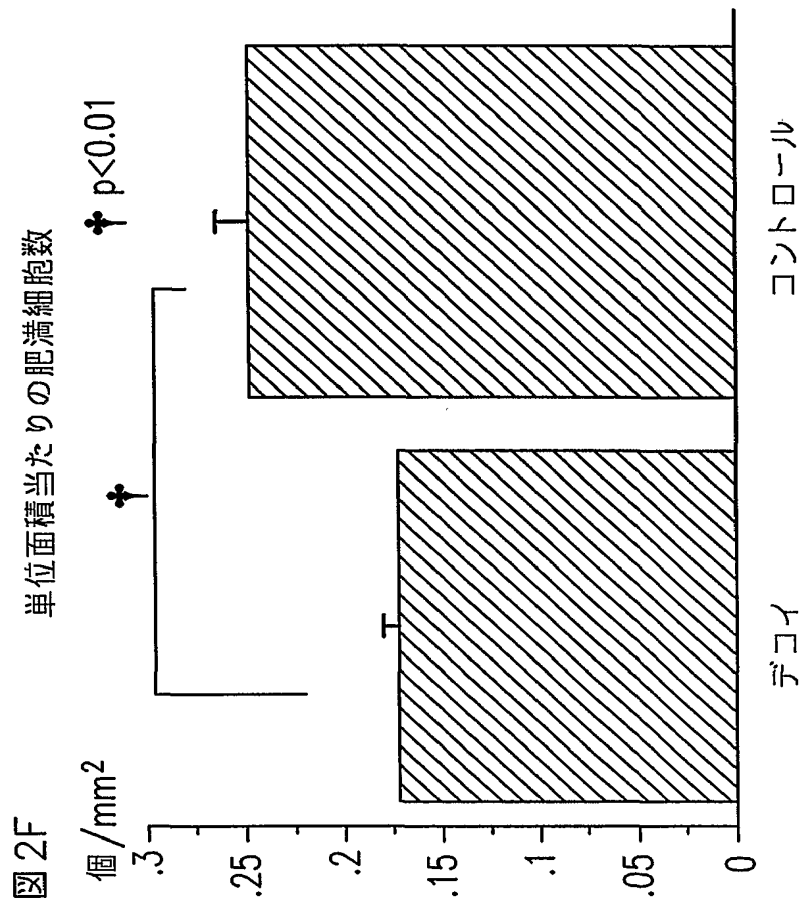


図 2D



図 2E





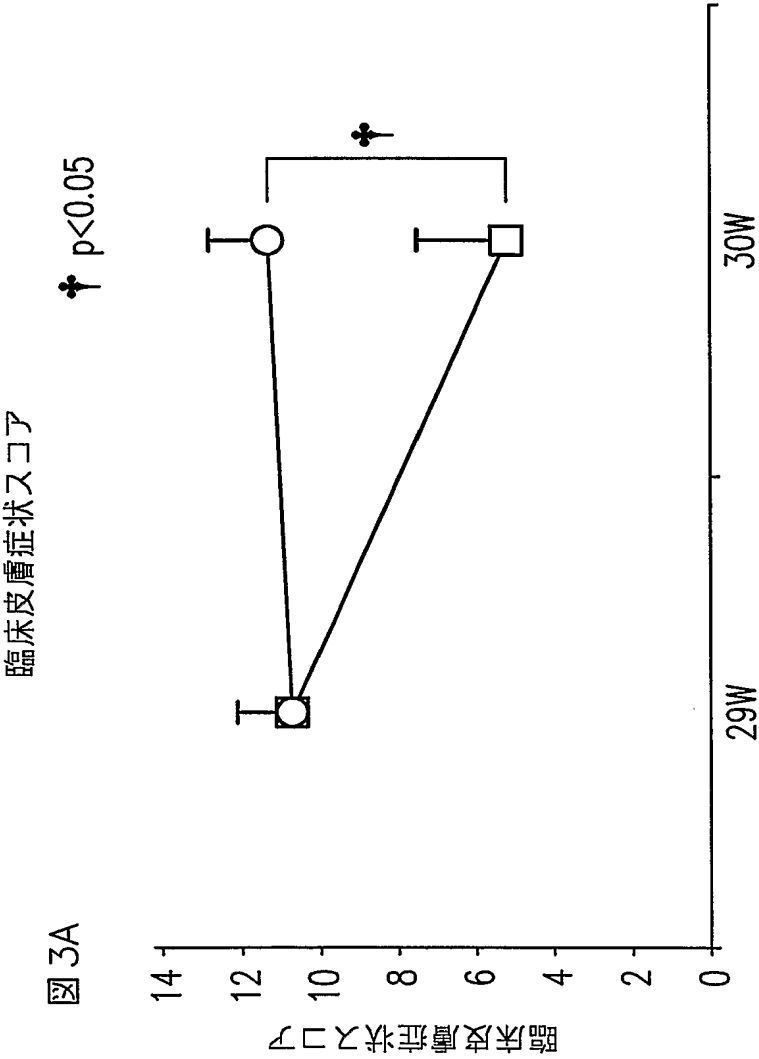


図 3B

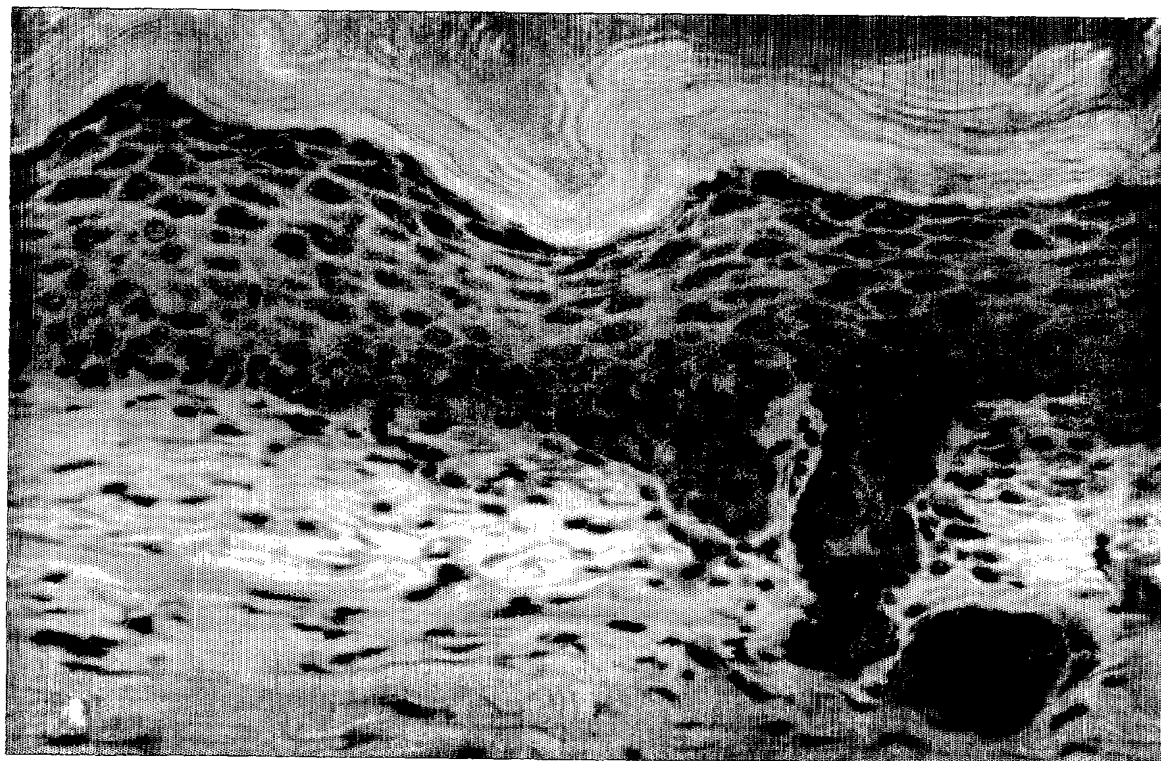


図 3C

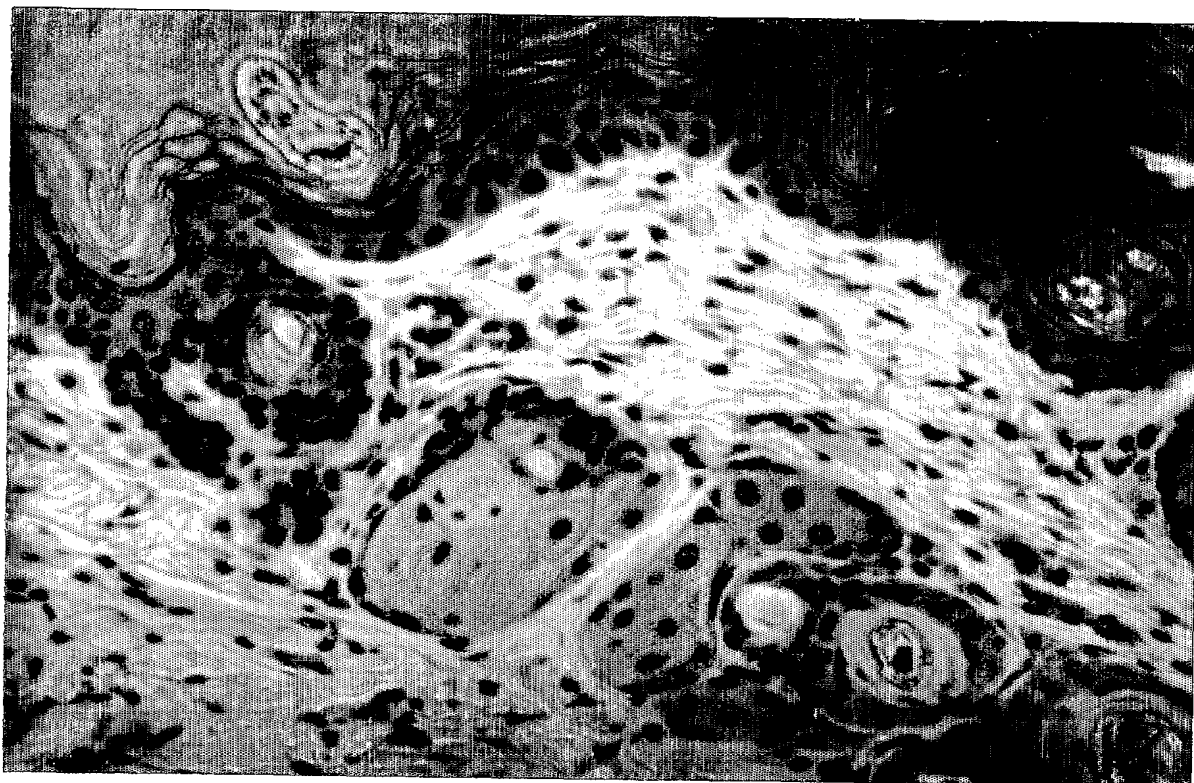


図 3D

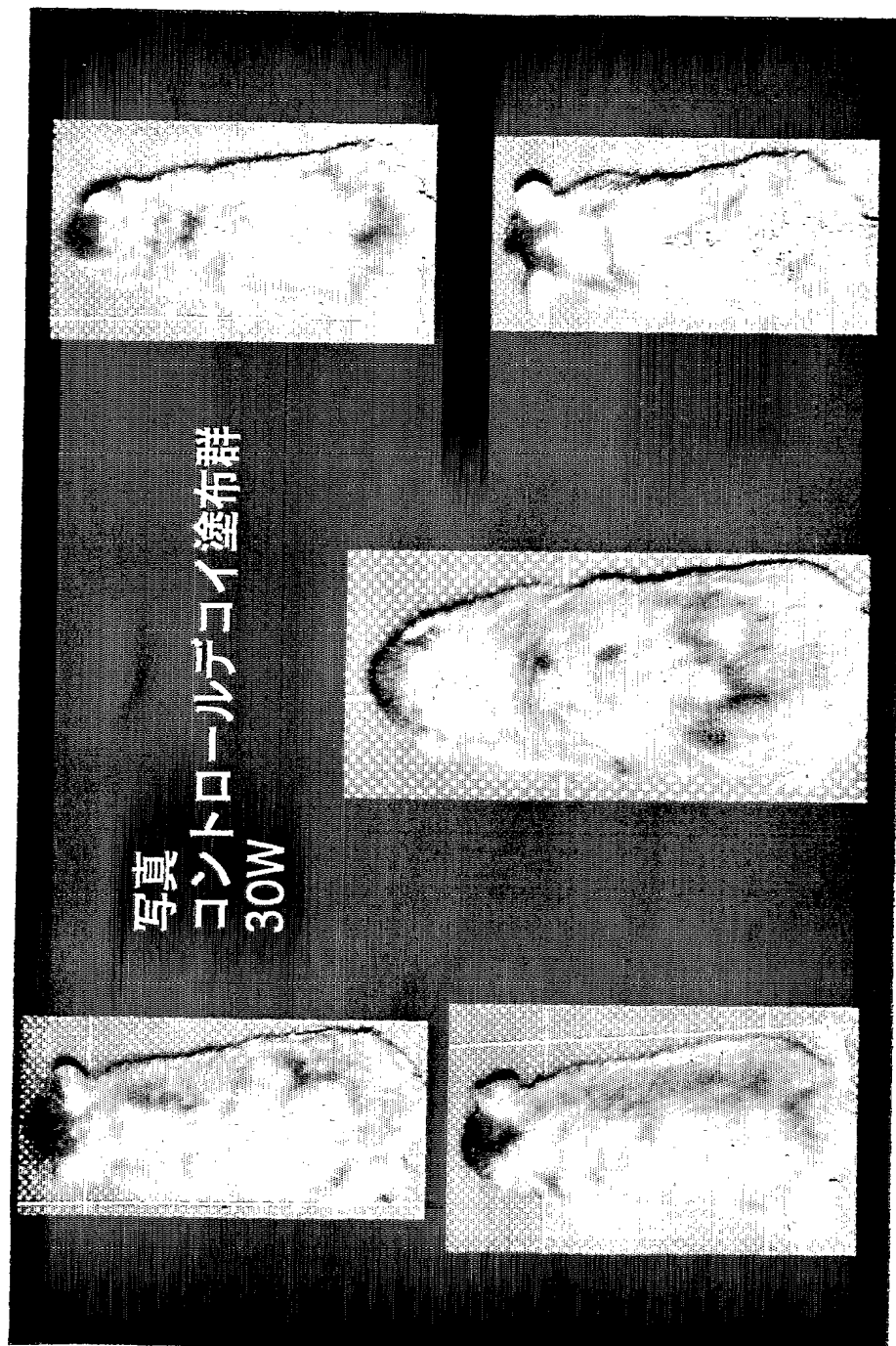


図 3E

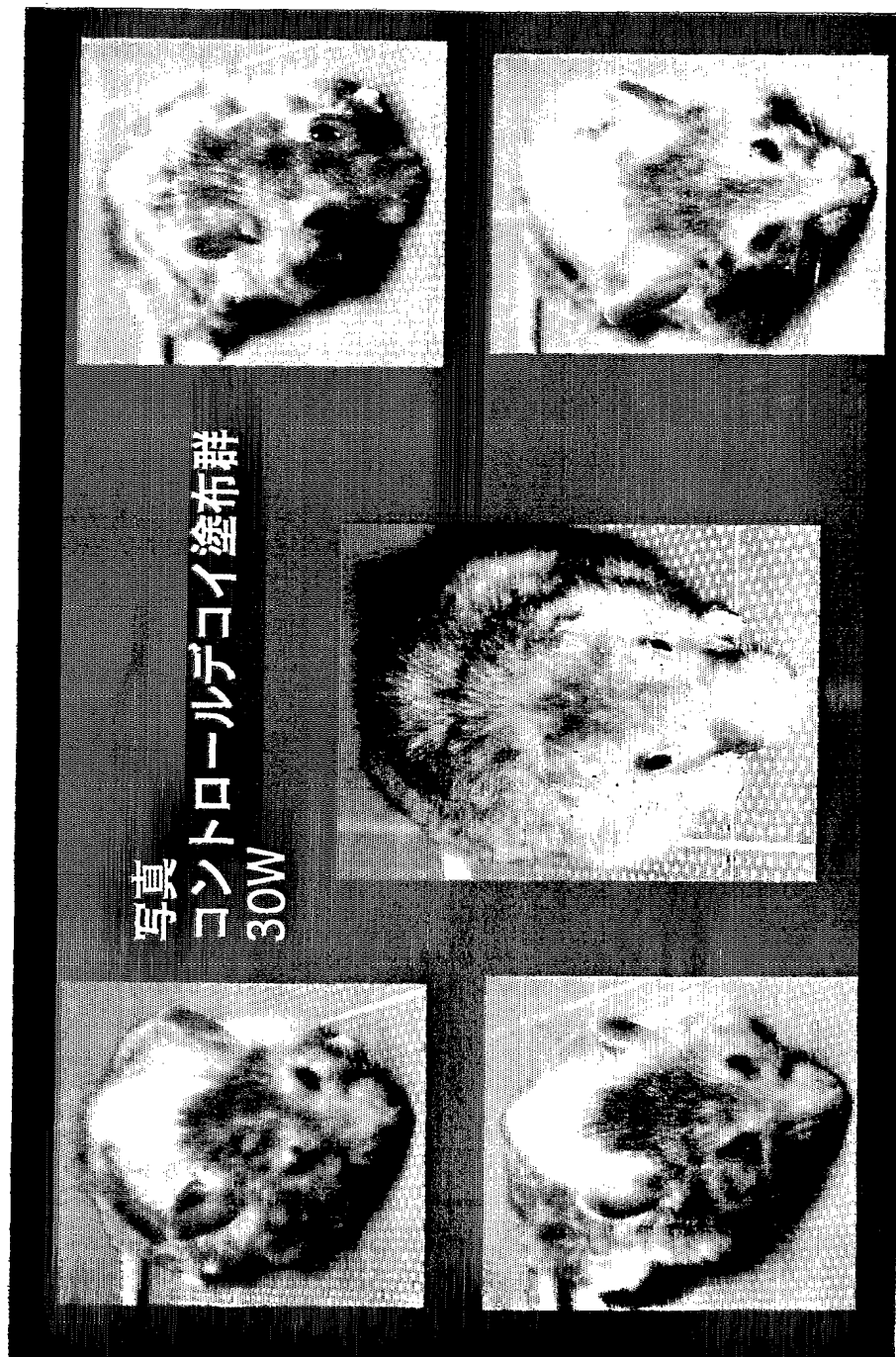


図 3F

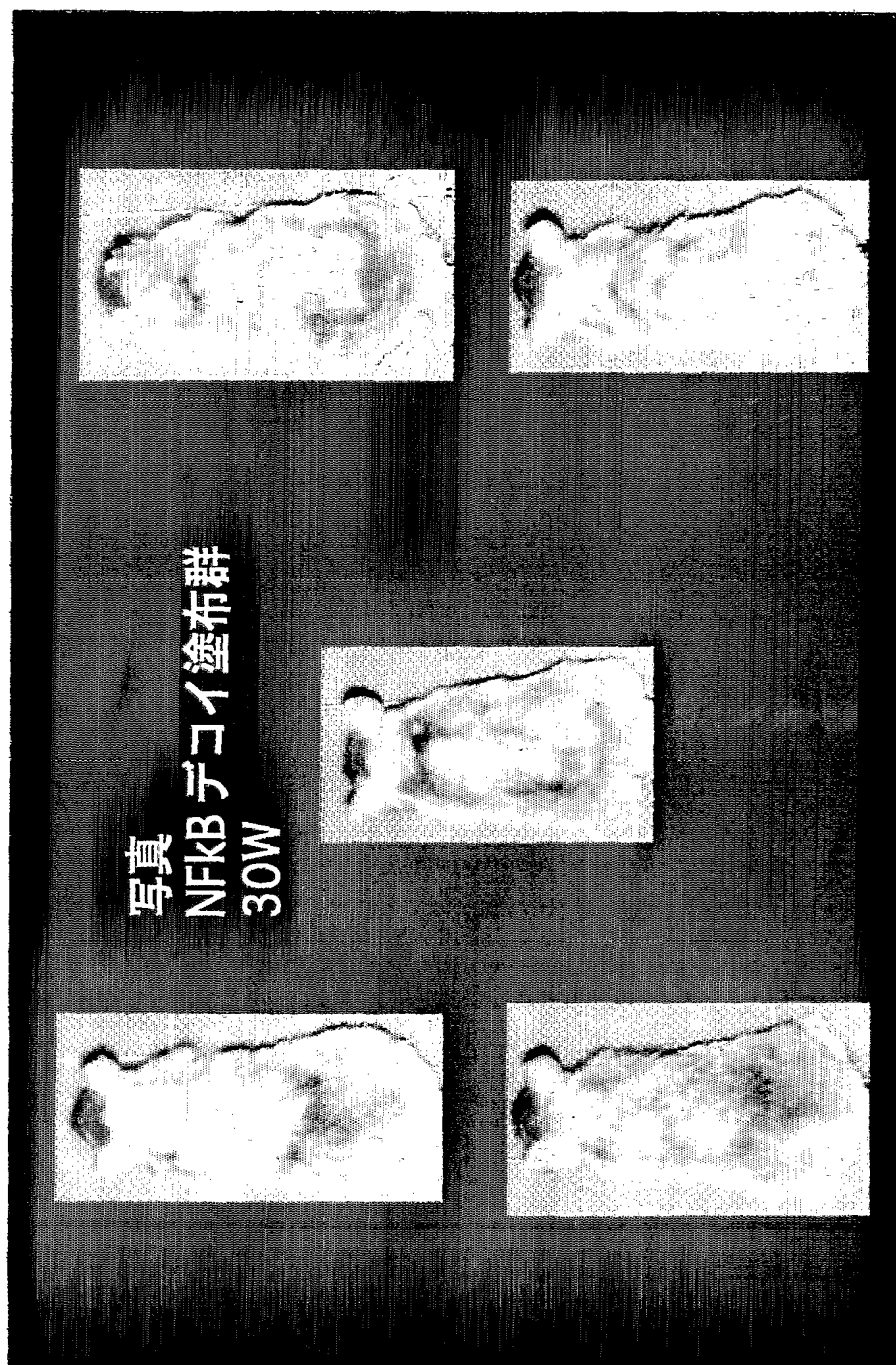
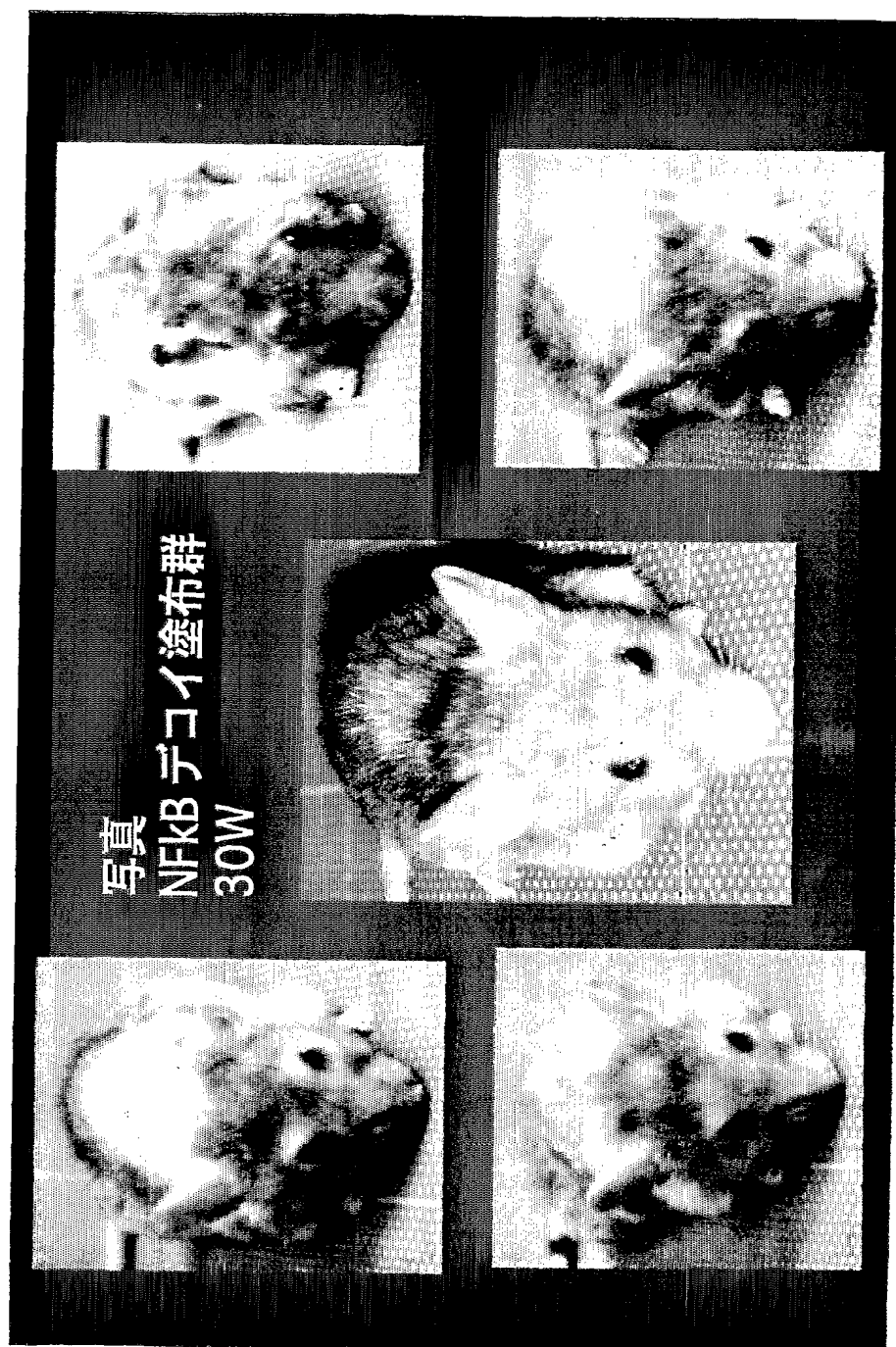


図 3G



SEQUENCE LISTING

<110> MedGene Bioscience, Inc.

<120> A pharmaceutical composition comprising a decoy compound and the method for using the same.

5 <130>

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

10 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: NF- κ B decoy

<300>

15 <400> 1

ccttgaaggg atttcctcc 20

<210> 2

<211> 28

20 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: STAT-1 decoy

<400> 2

25 gatctaggga tttccgggaa atgaagct 28

<210> 3

<211> 16

<212> DNA

30 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: GATA-3 decoy

<400> 3

agcttgagat agagct 16

35

<210> 4

<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
5 <223> Description of Artificial Sequence: STAT-6 decoy
<400> 4
gatcaagacc ttttcccaag aaatctat 28

<210> 5
10 <211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: AP-1 decoy
15 <400> 5
agcttgtgag tcagaagct 19

<210> 6
<211> 20
20 <212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Ets decoy
<400> 6
25 aattcaccgg aagtattcga 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K48/00, 31/711, 9/06, 47/06, 47/10, A61P17/00, 17/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K48/00, 31/711, 9/06, 47/06, 47/10, A61P17/00, 17/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) BIOSIS (STN)
 REGISTRY (STN) EMBASE (STN)
 MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABEYAMA, Kazuhiro et al., A role for NF-κB-dependent gene transactivation in sunburn, The Journal of Clinical Investigation, 2000, Vol.105, No.12, pp.1751-9	1-3, 5, 6
E, A	JP 2001-55331 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 27 February, 2001 (27.02.01), (Family: none)	1-6
A	HIDI, Rabia et al., Role of B7-CD28/CTLA-4 costimulation and NF-κB in allergen-induced T cell chemotaxis by IL-16 and RANTES, Journal of Immunology, 2000, Vol.164, No.1, pp412-8	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 April, 2002 (05.04.02)

Date of mailing of the international search report

23 April, 2002 (23.04.02)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00990

In claims 1 to 3, a "decoy" is described as the active ingredient of compositions. In the description of the present application, it is stated that the "decoy" is "a compound binding to the site on chromosome to which NF- κ B binds, or the site on chromosome to which a gene under the control by NF- κ B and another transcriptional factor bind and thus competing with the binding of NF- κ B or another transcriptional factor to these target sites".

However, it is recognized that only small part of the claimed "decoys" are exclusively supported by the description under the provision of Article 6 of the PCT and disclosed therein under the provision of Article 5 of the PCT. Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, it cannot be recognized that the scope of the "decoys" having the above action could be specified. Thus, claim 1 to 3 also fail to satisfy the requirement of clearness as defined in Article 6 of the PCT.

Thus, the international search has been made on the pharmaceutical compositions containing as the active ingredient the specific nucleic acids disclosed in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K48/00, 31/711, 9/06, 47/06, 47/10, A61P17/00, 17/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K48/00, 31/711, 9/06, 47/06, 47/10, A61P17/00, 17/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN) BIOSIS (STN)
 REGISTRY (STN) EMBASE (STN)
 MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ABEYAMA, Kazuhiro et al, A role for NF- κ B-dependent gene transactivation in sunburn, The Journal of Clinical Investigation, 2000, Vol.105, No.12, pp1751-9	1-3, 5, 6
E A	JP 2001-55331 A(富山化学工業株式会社)2001.02.27(ファミリーなし)	1-6
A	HIDI, Rabia et al, Role of B7-CD28/CTLA-4 costimulation and NF- κ B in allergen-induced T cell chemotaxis by IL-16 and RANTES, Journal of Immunology, 2000, Vol.164, No.1, pp412-8	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.04.02

国際調査報告の発送日

23.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

請求の範囲1-3には、組成物の有効成分として「デコイ」が記載され、また、本願明細書には当該「デコイ」とは、「NF- κ Bが結合する染色体上の部位、あるいはNF- κ Bに制御される遺伝子の他の転写調節因子が結合する染色体上の部位に結合し、NF- κ Bまたはその他の転写因子と、これらの標的結合部位への結合について拮抗する化合物」であると記載されている。

しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた「デコイ」のごくわずかな部分にすぎないと認められ、また、当該「デコイ」は出願時の技術常識を勘案しても、当該作用を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-3はPCT第6条における明確性の要件も欠いている。

したがって、国際調査は明細書に具体的に開示されている核酸を有効成分とする薬学的組成物について行った。